



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

### ***Acute-on-Chronic Liver Failure***

Aurora Moura de Pinho Monteiro

---

**Março'2018**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

### ***Acute-on-Chronic Liver Failure***

Aurora Moura de Pinho Monteiro

**Orientado por:**

Professora Doutora Mariana Verdelho Machado

---

**Março'2018**

## **Resumo**

A *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) é uma entidade clínica que pode ser definida como uma deterioração aguda da função hepática em doentes com doença hepática crónica, geralmente associada a um evento precipitante, associada a falência de um ou mais órgãos e com uma elevada taxa de mortalidade a curto prazo. É hoje considerada uma entidade nova distinta da clássica descompensação aguda, não só devido à presença de falência orgânica e elevada mortalidade, mas também por ocorrer em idades mais jovens, estar mais associada à cirrose hepática de etiologia alcoólica, a maior prevalência de determinados eventos precipitantes e à intensa resposta inflamatória a que está associada. O transplante hepático é uma opção de tratamento potencialmente curativa e tem demonstrado bons resultados, em casos seleccionados. Os sistemas de suporte hepático extracorporal, a terapia com G-CSF (*Granulocyte colony stimulating factor*) e o transplante de células estaminais são alternativas que se encontram na vanguarda da abordagem terapêutica da ACLF. A presente revisão centra-se na compreensão da ACLF a nível clínico, do seu prognóstico e fisiopatologia bem como da abordagem terapêutica actual e potenciais alvos terapêuticos futuros.

**Palavras chave:** Acute-on-Chronic Liver Failure, evento precipitante, falência orgânica.

## **Abstract**

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a clinical entity encompassing an acute deterioration of liver function in patients with chronic liver disease, which is usually associated with a precipitating event and results in the failure of one or more organs and high short term mortality. ACLF is now considered as a new entity that is distinct from classic acute decompensation not only because of the presence of organ failure(s) and high short-term mortality but also because it occurs in younger patients, it associates with a higher prevalence of alcoholic etiology of cirrhosis, higher prevalence of some precipitants and more intense systemic inflammatory response. Liver transplantation is a potentially curative treatment option that has showed to have good outcomes in a subset of patients. Bioartificial liver support systems, granulocyte-colony stimulating factors or stem cell transplantation are in the horizon of medical care of this patient population. This review focuses upon the current understanding of ACLF from the clinical, prognostic and pathophysiologic perspectives and indicates potential therapeutic targets for intervention.

**Key-words:** Acute-on-chronic liver failure, precipitating event, organ failure.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

# Índice

<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 Conceito e definição de ACLF .....</b>	<b>6</b>
<b>II. O EVENTO AGUDO, A DOENÇA CRÓNICA DE BASE E A FALÊNCIA ORGÂNICA.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1 O evento precipitante e a doença hepática crónica .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2 Fisiopatologia da ACLF: desde a lesão aguda à falência orgânica .....</b>	<b>9</b>
<b>III. DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO NA ACLF .....</b>	<b>12</b>
<b>IV. ABORDAGEM AO DOENTE COM ACLF.....</b>	<b>15</b>
<b>4.1 Medidas gerais e de suporte de órgão.....</b>	<b>15</b>
<b>4.2 Sistemas de suporte hepático extracorporal e transplante hepático.....</b>	<b>17</b>
<b>4.3 Terapêuticas experimentais.....</b>	<b>19</b>
<b>V. CONCLUSÕES FINAIS.....</b>	<b>20</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>22</b>

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar gostaria de deixar os meus sinceros agradecimentos à Professora Doutora Mariana Verdelho Machado, não só pela disponibilidade em acompanhar-me neste trabalho como pelo incansável apoio e todo o tempo que lhe dedicou durante a sua realização. Não poderia pedir melhor orientação ao longo de todas as fases deste projecto.

Agradecer também às duas instituições que me acolheram ao longo deste percurso, que me viram crescer nesta jornada e que ficarão para sempre na minha memória e em grande parte daquilo que levarei para a vida enquanto médica e enquanto ser humano – a Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e a Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

À minha família, especialmente à minha linda mãe, às minhas duas queridas irmãs e aos meus grandes amigos, uma palavra de profundo agradecimento pela presença contínua, pelo apoio e pelo encorajamento ao longo de todo este percurso académico.

A ti, meu Pai, uma última palavra pela inspiração e pelas sementes que deixaste em mim e que farei sempre crescer aliadas aos princípios sobre os quais me construo todos os dias.

## **Abreviaturas**

ACLF – *Acute-on-Chronic Liver Failure*

EH – encefalopatia hepática

CLIF – *Chronic Liver Failure Consortium*

EASL – *European Association for the Study of the Liver*

TLR's – *toll-like receptors*

SIRS – *systemic inflammatory response syndrome*; síndrome de resposta inflamatória sistémica

MARS – *molecular adsorbents recirculating system*

MELD – *model for end-stage liver disease*

G-CSF – *granulocyte colony stimulating factor*

CPT – *Child-Pugh-Turcotte*

TH – transplante hepático

SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*

MSC's – células estaminais mesenquimatosas

CLIF-SOFA – *The Chronic Liver Failure (CLIF) – Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*

CLIF-C OF's - *The Chronic Liver Failure - Consortium Organ Failure*

CLIF-C ACLF - *The Chronic Liver Failure - Consortium Acute-on-Chronic Liver Failure*

TSH – *thyroid-stimulating hormone*; hormona estimulante da tiróide

## I. INTRODUÇÃO

### 1.1 Conceito e definição de ACLF

A questão mais importante na definição de *Acute-on-Chronic Liver Failure* (ACLF) é a sua diferenciação de duas outras entidades clínicas: a falência hepática aguda e a cirrose hepática descompensada.

A falência hepática aguda caracteriza-se por uma lesão hepática grave associada a coagulopatia (definida por INR > 1,5) e a alteração da consciência (encefalopatia hepática - EH), num doente sem doença hepática crónica de base e com uma duração de até 4 semanas. [1]

A cirrose hepática descompensada ocorre em doentes com cirrose hepática, quando um evento agudo descompensa a patologia de base, sendo a falência hepática o evento central, não se associando a falência orgânica extra-hepática. [1]

Assim, um doente com descompensação aguda de uma doença hepática crónica pode ser colocado num de dois grupos dependendo da presença ou não de falência orgânica extra-hepática. [2] Quando ocorre falência extra-hepática associa-se a maior taxa de mortalidade e pior prognóstico. Assim, admitiu-se a hipótese de que se trataria de uma entidade diferente, surgindo, pela primeira vez, em 1995, o termo “*acute-on-chronic liver failure*” (ACLF). Em traços gerais a ACLF caracteriza-se por uma deterioração da função hepática num indivíduo com doença hepática crónica, na sequência de um conjunto variado de insultos [3], na qual se instala um quadro de falência multi-orgânica, que lhe confere uma alta taxa de mortalidade em poucos dias ou semanas. [4]

A ACLF é uma entidade relativamente comum com uma prevalência que ronda os 30% nos doentes hospitalizados com descompensação hepática aguda. [5-9] Nos últimos anos várias definições foram sendo propostas essencialmente devido à grande heterogeneidade da apresentação da ACLF. Em 2013, foi reportado, numa revisão sistemática, que existia até àquela data, pelo menos 13 definições para ACLF. [10]

Até 2009, as definições de ACLF eram abaseadas na opinião de *experts*. Em 2009, é criado o CLIF (*Chronic Liver Failure Consortium*) que, apoiado pela EASL (*European Association for the Study of the Liver*), leva à criação do CLIF-EASL Consortium. É desta união que nasce um dos estudos mais importantes nesta matéria – o CANONIC (*EASL-CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis*) study, um estudo prospectivo,



observacional e multicêntrico que emerge da necessidade de definir a ACLF, estabelecer critérios de diagnóstico baseados em evidência científica sólida, bem como compreender melhor e descrever o fenótipo particular destes doentes. [5], [7]

Os primeiros resultados do CANONIC *study* foram publicados em 2013. O estudo avaliou 1343 doentes hospitalizados com cirrose hepática descompensada de 29 Unidades de Cuidados Intensivos em Hepatologia de 8 países Europeus. [7]

O CANONIC teve uma importância tremenda na forma como se compreende hoje a ACLF, não só pela dimensão do estudo e pela metodologia utilizada, mas porque permitiu compreender melhor a epidemiologia da ACLF. Assim, sabe-se hoje que a ACLF parece ocorrer em idades mais precoces, associa-se mais frequentemente à cirrose hepática de etiologia alcoólica e a determinados factores precipitantes (por exemplo, infecções bacterianas e alcoolismo activo), bem como a um elevado grau de inflamação sistémica. [5], [7] Além disso, a ACLF distingue-se como uma entidade nova uma vez que a sua fisiopatologia não é totalmente explicada pelos mecanismos que habitualmente ocorrem na sépsis ou na hepatite alcoólica graves. [11]

O CANONIC permitiu também criar uma classificação que agrupa os doentes com descompensação hepática aguda em 4 graus: sem ACLF (ou seja, a descompensação clássica dos doentes com doença hepática crónica) e ACLF grau 1 a 3, dependendo do número de falências de órgão, que será desenvolvido de forma mais detalhada a seguir. [7]

Assim, actualmente, existem duas definições de ACLF em vigor: uma proposta pela “*Asian-Pacific Association of the Study of the Liver (APASL)*” e a outra pelos investigadores do EASL-CLIF *Consortium* a partir dos resultados do CANONIC *study*.

A definição da APASL é proposta, pela primeira vez, em 2009 e foca-se sobretudo na falência hepática, definindo a ACLF como “uma falência hepática aguda que se manifesta por icterícia (bilirrubina  $\geq 5$  mg/dL) e coagulopatia (INR  $\geq 1,5$ ) que se complica, em 4 semanas, por um quadro de ascite e/ou encefalopatia hepática num doente com doença hepática crónica (admitindo-se que esta possa não ter sido, previamente diagnosticada)”. [12] Em 2014, a APASL acrescentou à definição a associação a uma “alta taxa de mortalidade aos 28 dias”. [1]

O EASL-CLIF *Consortium* salienta o facto da ACLF ser uma entidade clínica que cursa com falência orgânica, definindo-a como uma “deterioração aguda de uma doença hepática crónica pré-existente, frequentemente relacionada com um evento precipitante e acompanhada de falência multi-orgânica, com uma elevada taxa de mortalidade”. [7]

A tabela 1 permite evidenciar as semelhanças bem como salientar as diferenças actualmente existentes entre as duas definições.

Tabela 1 – Comparação entre as definições da APASL e do CLIF-EASL	
APASL	CLIF-EASL
<b>Semelhanças</b>	
Deterioração aguda da função hepática	
Doença hepática crónica pré-existente	
Falência orgânica extra-hepática	
Alta taxa de mortalidade	
<b>Diferenças</b>	
Sépsis como uma complicação de falência hepática	Sépsis como precipitante primário da ACLF
Duração entre o evento agudo e o desenvolvimento de ACLF de 4 semanas	Sem intervalo de tempo definido
<i>Cut-off</i> definido para falência hepática: bilirrubina $\geq 5$ mg/dL e INR $\geq 1,5$	Sem <i>cut-off</i> definido. CLIF-SOFA score: bilirrubina e INR podem <b><u>independentemente</u></b> fazer o diagnóstico de falência orgânica.
Sem classificação de gravidade da ACLF	CLIF-SOFA; CLIF-OF's; Classificação da ACLF

## II. O EVENTO AGUDO, A DOENÇA CRÓNICA DE BASE E A FALÊNCIA ORGÂNICA

### 2.1 O evento precipitante e a doença hepática crónica

A ACLF pode desenvolver-se a partir de um ou mais insultos hepáticos agudos bem definidos, que podem ser agrupados em insultos hepatotrópicos ou não hepatotrópicos. Dentro das causas hepatotrópicas, a reactivação de hepatite B e a super-infecção pelo vírus da hepatite E são as causas mais frequentes. O consumo alcoólico é a causa não infecciosa mais comum. Outras causas como a lesão hepática induzida por fármacos ou substâncias hepatotóxicas (não esquecendo o papel dos suplementos alimentares ou das substâncias utilizadas pelas medicinas alternativas), a hepatite auto-imune e o *flare* da doença de *Wilson*, constituem também possíveis eventos precipitantes.

Dentro das causas não hepatotrópicas estão incluídas a cirurgia, o trauma e as infecções. Nas actuais recomendações, os autores não consideram que a hemorragia por ruptura de varizes esofágicas constitua, por si só, um insulto agudo para o desenvolvimento de ACLF uma vez que na maior parte das vezes o quadro não é acompanhado por icterícia significativa ou coagulopatia. [1] Em cerca de 40% dos doentes não se identifica factor precipitante. [7]

O tipo de factor precipitante parece, ainda, variar de acordo com a região geográfica. Nos países ocidentais, são as etiologias não infecciosas as mais prevalentes nomeadamente a hepatite alcoólica, infecções e as causas hepatotóxicas. Por outro lado, nos países orientais, as infecções virais, como a reactivação pelo vírus da hepatite B, a hepatite C e a superinfecção pelo vírus da hepatite E são as causas mais frequentes.

Relativamente à doença hepática crónica subjacente, esta inclui a cirrose hepática mas também as doenças hepáticas crónicas não cirróticas. As etiologias mais comuns da doença hepática incluem: o álcool, a hepatite B e C, e a esteatohepatite não alcoólica. [1]

Também a etiologia da doença hepática crónica varia de acordo com a área geográfica. Nos países ocidentais, a cirrose hepática é a etiologia mais frequente (50 a 70% dos casos) enquanto nos países orientais é a hepatite B a causa predisponente mais frequente (70%), com apenas 15% dos casos relacionados com o consumo de álcool. [13]

Frequentemente o diagnóstico de doença hepática crónica é feito após a instalação de ACLF. Contudo, o seu diagnóstico pode ser difícil se não existir evidência clínica de cirrose hepática. Assim, a realização de uma história clínica detalhada, a pesquisa de sinais de hipertensão portal (como a esplenomegália e a trombocitopénia), alterações laboratoriais da função hepática e a investigação imagiológica podem ser importantes para o diagnóstico. Caso estes dados não sejam conclusivos, poderá ser necessário recorrer à biopsia hepática. [14]

## **2.2 Fisiopatologia da ACLF: desde a lesão aguda à falência orgânica**

Independentemente do factor precipitante, a transição de cirrose hepática compensada para ACLF associa-se a uma resposta inflamatória sistémica exagerada. Inicialmente, ocorre uma libertação maciça de citocinas pro-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-2, 4, 6, 8, 10 e interferão- $\gamma$ ) que produzem alterações profundas na macro e microcirculação o que contribui para a falência multi-orgânica. Subsequentemente, as alterações imunológicas

predis põem o doente para infecções que precipitam ainda mais a deterioração clínica. Desta forma, a ACLF pode progredir rapidamente para um quadro de falência multi-orgânica associada a choque séptico e/ou hipovolémico que lhe confere alta mortalidade.

O modelo PIRO (*P – predisposition; I – injury; R – response; O – organ failure*) é útil para entender a sequência clínica da ACLF. É um conceito postulado em 1900 e desenhado para caracterizar a sépsis e o seu prognóstico. O conceito PIRO tem sido usado para explicar a fisiopatologia da ACLF. [15] Assim, “*Predisposition*” refere-se à doença hepática crónica de base e co-morbididades associadas e “*Injury*” refere-se aos diferentes eventos que podem precipitar a lesão aguda. É importante reforçar o papel da infecção (assim como a sépsis) na “*Injury*”, uma vez que constitui o principal desencadeante da resposta inflamatória característica na ACLF. [16] No *CANONIC study*, as principais infecções relacionadas com a ACLF foram a peritonite bacteriana espontânea e a pneumonia. [7] “*Response*” diz respeito à resposta inflamatória originada pelo hospedeiro face à agressão aguda (“*injury in predisposition*”) e é o principal factor determinante da gravidade e prognóstico da ACLF. A resposta imunitária e a cascata inflamatória com libertação maciça de citocinas é um ponto chave na patogénese da resposta inflamatória. A libertação de citocinas deve-se, entre outros, à necrose celular dos hepatócitos, à diminuição da clearance hepática e à activação dos *toll-like receptors* (TLR’s). A extensão da activação inflamatória pode resultar no desenvolvimento de SIRS e do estado pro-inflamatório que conduz à falência orgânica. [17] Por fim, “*organ failure*” apresenta-se como o último componente deste modelo, sendo condição definidora de ACLF. [4] A ACLF pode condicionar diferentes falências de órgão, mas apresenta-se mais frequentemente com disfunção circulatória, neurológica, hepática e renal. [7]

A nível hepático a hiperbilirrubinémia com icterícia está quase sempre presente. Existe ainda diminuição da síntese hepática de proteínas, com hipoalbuminémia, edema e ascite, bem como diminuição da produção de factores de coagulação que, muitas vezes associado a trombocitopénia (por hiperesplenismo), pode condicionar discrasia hemorrágica.

As células de *Kupffer* e as células endoteliais sinusoidais actuam como um mecanismo de defesa contra bactérias e toxinas intestinais. Quando activadas, após um insulto precipitante de ACLF, induzem uma libertação significativa de citocinas pro-inflamatórias que induzem o recrutamento leucocitário e a activação do complemento. Além disto, tanto as células de *Kupffer* quanto as células sinusoidais apresentam capacidade de apresentação antigénica, promovendo uma resposta inflamatória. [18], [19]

No entanto, o sistema imunitário não só está sobreactivado como simultaneamente pode haver exaustão/disfunção dos seus componentes. Assim, doentes com ACLF e sépsis grave mostram um grau semelhante de depressão imunitária que contribui para a grande morbilidade infecciosa destas entidades. [20]

As alterações cardio-circulatórias são centrais na apresentação clínica da ACLF: aumento do débito cardíaco, diminuição da resistência vascular periférica, hipertensão portal com aumento dos *shunts* porto-sistémicos e hipoperfusão renal. As alterações hemodinâmicas resultam de fenómenos sistémicos (hemorragia digestiva, sépsis, desidratação) ou de fenómenos locais (por exemplo, trombose da veia porta), e são comuns aos doentes com cirrose hepática, embora mais exuberantes na ACLF. [21]

A síndrome hepato-renal é uma complicação *major* da ACLF. Caracteriza-se por lesão renal aguda devida a um aumento da resistência vascular renal com hipoperfusão renal grave, desenvolvendo-se progressivamente à medida que a falência hepática, a ascite e as alterações hemodinâmicas (tanto esplâncnicas como sistémicas) se vão instituindo. [22] A vasodilatação esplâncnica leva a uma activação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, que por sua vez induz vasoconstrição renal e diminuição da perfusão renal. Perante um doente com ACLF e lesão renal aguda, antes de diagnosticar síndrome hepato-renal, temos que excluir outros precipitantes de disfunção renal como hemorragia gastrointestinal, sépsis, fármacos nefrotóxicos, hipovolémia ou uso excessivo de diuréticos. [23]

A nível de disfunção neurológica, é a encefalopatia hepática (EH) a manifestação mais importante na ACLF. A EH é uma síndrome neuropsiquiátrica que ocorre em doentes com disfunção hepática e que se caracteriza por uma alteração no ciclo sono-vigília, diferentes graus de confusão e desorientação, *asterixis* e hipereflexia. [23] A amónia parece ter uma importância central na fisiopatologia da EH, no entanto, outros mecanismos interferem com as vias neurotransmissoras, podendo precipitar EH. Assim, é controversa e inconstante a associação entre o nível arterial de amónia, a gravidade da doença hepática e o grau de EH. [23]

Em resumo, a ACLF desenvolve-se em resposta a um evento agudo que leva à lesão hepática em doentes com doença hepática subjacente. A sépsis é um dos precipitantes mais comuns, que concomitantemente com a instalação de disfunção hepática

reproduzem um ambiente pro-inflamatório induzindo alterações circulatórias que promovem disfunção multi-orgânica.

### III. DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO NA ACLF

Para uniformizar e simplificar o diagnóstico de ACLF, o EASL-CLIF Consortium criou critérios de diagnóstico através da aplicação de uma classificação específica (tabela 2). Esta classificação, permite diagnosticar e prever o prognóstico de doentes com ACLF, classificando-os em ACLF grau 1 a 3. [7]

<b>Tabela 2 – Graus de ACLF e prognóstico de acordo com o EALS-CLIF Consortium</b>	
<b>Graus de ACLF</b>	<b>Mortalidade a 28 dias, sem transplante (%)</b>
<b>Sem ACLF</b>	4,7
Definido por um dos seguintes critérios:	
1) Sem falência de órgão	
2) Falência de órgão única (hepática, coagulação, circulação ou pulmão) com níveis séricos de creatinina < 1,5 mg/dL e sem EH	
3) Falência neurológica com níveis séricos de creatinina < 1,5 mg/Dl	22,1
<b>ACLF grau 1</b>	
Definida por um dos seguintes critérios:	
1) Falência renal isolada	
2) Falência extra-renal isolada (hepática, coagulação, circulação ou pulmão) com níveis séricos de creatinina entre 1,5-1,9 mg/dL e/ou EH	
3) Falência neurológica isolada com níveis séricos de creatinina entre 1,5-1,9 mg/dL	32,0
<b>ACLF grau 2</b>	
Definida pela presença de dois órgãos em falência	78,6
<b>ACLF grau 3</b>	
Definida pela presença de pelo menos três órgãos em falência	
<b>ACLF, <i>acute-on-chronic liver failure</i>; EH, encefalopatia hepática</b>	
Adaptado de Moreau <i>et al.</i> , 2013 [7]	

Esta classificação permitiu estabelecer uma correlação entre a gravidade de ACLF e a mortalidade a 28 dias. Assim, doentes sem falência orgânica (ou seja, sem ACLF) apresentam uma mortalidade baixa (5%), enquanto doentes com dois órgãos em falência (ACLF grau 2) ou pelo menos três (ACLF grau 3) apresentam uma alta taxa de mortalidade a 28 dias (32% e 80%, respectivamente). Os doentes com apenas um órgão em falência não são automaticamente classificados como ACLF grau 1, uma vez que

doentes com apenas uma falência de órgão e com níveis de creatinina sérica inferior a 1,5 mg/dL não cumprem critérios diagnósticos de ACLF. [7]

Os scores utilizados na cirrose hepática, nomeadamente os scores MELD e *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) foram, durante algum tempo, os únicos métodos disponíveis para avaliar o prognóstico na ACLF. Contudo, estes scores demonstraram-se limitados na predição prognóstica da ACLF por não considerarem a existência de falência extra-hepática. [3]

De forma a colmatar esta limitação, os investigadores do CANONIC *study* utilizaram e desenvolveram a CLIF-SOFA *scale* (tabela 3) e, mais recentemente, a sua versão simplificada – a CLIF-C OF's (tabela 4), ambas versões modificadas da SOFA *scale* (tipicamente utilizada na falência orgânica). As áreas sombreadas nas tabelas 2 e 3 correspondem aos critérios de diagnóstico para as diferentes falências orgânicas. [7], [24]

**Tabela 3 – The Chronic Liver Failure (CLIF) – Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Scale: CLIF SOFA scale**

Sistema orgânico	Score				
	0	1	2	3	4
Fígado; Bilirrubina, mg/dL	< 1,2	≥1,2 - < 2,0	≥2,0 - < 6,0	≥ 6,0 - < 12,0	≥ 12,0
Rim; Creatinina mg/dL	< 1,2	≥ 1.2 - < 2,0	≥ 2,0 - < 3,5	≥ 3,5 - < 5,0	≥ 5,0
Neurológico; grau de EH	Sem EH	EH grau I	EH grau II	EH grau III	EH grau IV
Coagulação; INR	< 1,1	≥ 1,1 - <1,25	≥ 1,25 - < 1,5	≥ 1,5 - < 2,5	≥ 2,5 ou plaq ≥ 20x10 <sup>9</sup> /L
Circulação; PAM mmHg	≥ 70	< 70	Dopamina ≤ 5 ou Dobutamina ou Terlipressina	Dopamina > 5 ou A ≤ 0,1 ou NA ≤ 0,1	Dopamina > 15 ou A > 0,1 ou NA > 0,1
Pulmão; P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ou S <sub>p</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400 >512	>300 - ≤400 >375 - ≤512	> 200 - ≤300 >214 - ≤357	>100 - ≤200 >89 - ≤214	≤100 ≤89

EH, encefalopatia hepática; plaq, plaquetas; INR, *International Normalized Ratio*; PAM, pressão arterial média; A, adrenalina; NA, noradrenalina; P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, pressão arterial parcial de oxigénio; FiO<sub>2</sub>, fracção de oxigénio inspirado; S<sub>p</sub>O<sub>2</sub>, saturação periférica de oxigénio

Adaptado de Moreau *et al.*, 2013 [7]

**Tabela 4 – CLIF-C OF's score**

Sistema orgânico	Score		
	1	2	3
Fígado; Bilirrubina, mg/dL	< 6	≥ 6 - < 12	≥ 12
Rim; Creatinina mg/dL	< 2	≥ 2 - < 3,5	≥ 3,5 ou substituição renal
Neurológico; grau de EH	Sem EH	Grau I ou II	Grau III ou IV
Coagulação; INR	< 2,0	≥ 2,0 - < 2,5	≥ 2,5
Circulação; PAM mmHg	≥ 70	< 70	Vasopressores

Pulmão; $P_aO_2/FiO_2$ ou $S_pO_2/FiO_2$	>300 ou >375	> 200 - ≤300 ou >214 - ≤357	≤200 ou ≤214
EH, encefalopatia hepática; INR, <i>International Normalized Ratio</i> ; PAM, pressão arterial média; $P_aO_2$ , pressão arterial parcial de oxigénio; $FiO_2$ , fracção de oxigénio inspirado; $S_pO_2$ , saturação periférica de oxigénio Adaptado de Moreau <i>et al.</i> , 2013 [7]			

De forma semelhante à *SOFA scale*, estes scores permitem avaliar a função dos 6 sistemas orgânicos (fígado, rim, coagulação, circulação, neurológico e pulmão) mas permitem adicionalmente avaliar algumas especificidades da doença hepática crónica. [7]

Estes scores avaliam de forma semelhante o prognóstico e mortalidade de doentes com ACLF, sendo superiores ao MELD e CPT [24]

Mais recentemente foi desenvolvido um novo score com uma precisão prognóstica superior – o CLIF-C ACLF, que combina o CLIF-OF's com duas outras variáveis: a idade do doente e a contagem de leucócitos, calculado a partir da seguinte fórmula – CLIF-C ACLF =  $10 \times [0,33 \times \text{CLIF-C OF's} + 0,44 \times \text{idade} + 0,63 \times \ln(\text{contagem de leucócitos}) - 2]$ . [24] O CLIF-C ACLF está disponível on line (<https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>) e permite de forma simples aferir a probabilidade de mortalidade a um mês.

O diagnóstico de ACLF tem grande impacto no prognóstico dos doentes com descompensação aguda de doença hepática, como demonstrado no *CANONIC study*. Assim:

1. Todos os doentes que foram admitidos com cirrose hepática descompensada que morreram apresentavam falência multi-orgânica antes da morte.
2. Quanto maior o número de órgãos em falência no momento do diagnóstico, ou seja, quanto maior o grau da ACLF, maior a mortalidade.
3. A ACLF não é uma síndrome com uma evolução previsível. Cerca de 50% dos doentes com ACLF grau 1 no momento do diagnóstico melhorou o seu estado clínico e sobreviveu enquanto um terço destes progrediu para ACLF grau 3 e morreu. A maioria dos doentes com ACLF grau 3 na admissão morreu, e apenas 16% destes recuperou.
4. A ACLF não parece ser um evento terminal na história natural da cirrose hepática. No grupo de doentes com ACLF aqueles que não tinham história prévia de descompensação desenvolveram formas mais graves de ACLF com maiores níveis de mediadores inflamatórios e taxas de mortalidade mais elevadas em



comparação com aqueles que já tinham tido um episódio prévio de descompensação. [7]

Outros factores que se associaram a pior prognóstico foram a idade, a presença de EH, o valor de bilirrubina total, o INR e a presença de infecção. [10], [25]

Os níveis séricos de vitamina B12 e de ferritina também parecem mostrar uma associação com a ACLF, parecendo estar associados a doença mais grave com taxas de mortalidade a 3 meses mais elevadas. [26], [27]

A hiponatremia em doentes sem ACLF está associada a um risco redobrado de morte a 90 dias e quando associada à ACLF este risco é ainda superior. De facto, em doentes com ACLF, a presença de hiponatremia associa-se a uma redução da sobrevida livre de transplante aos 3 meses de 59% para 36%. [28]

Outros parâmetros ainda sem associação cabalmente demonstrada com o prognóstico da ACLF são TSH, a Timosina  $\beta$ 4 e a eritropoetina. [29-31]

#### **IV. ABORDAGEM AO DOENTE COM ACLF**

##### **4.1 Medidas gerais e de suporte de órgão**

Não existe apenas um tratamento específico para a ACLF. Assim, a abordagem terapêutica da ACLF assenta essencialmente em três estratégias: medidas gerais médicas e de suporte de órgão, terapias de suporte hepático extracorporeal e o transplante hepático. [3],[8]

Existe também um conjunto de estratégias experimentais que ainda se encontram em desenvolvimento. De uma forma geral, e não existindo uma terapêutica específica para a ACLF, a abordagem inicial deve basear-se nas *guidelines* existentes para o doente crítico com cirrose hepática e ajustada às particularidades de cada caso tendo como objectivo a estabilização, monitorização e a prevenção de complicações. [32], [33]

As medidas gerais são parte muito importante da gestão destes doentes, que, sempre que possível, devem ser internados e seguidos em Unidades de Cuidados Intensivos num centro que tenha capacidade para a realização de transplantação hepática. [32]

A monitorização diferenciada destes doentes é um factor chave no prognóstico pelo que uma vigilância apertada é fundamental na detecção precoce do desenvolvimento de SIRS e de sinais como hipotensão ou choque.

A utilização profilática de antibióticos na prevenção da infecção, ainda que teoricamente apelativa atendendo ao papel das infeções na ACLF, não está recomendada, uma vez que não existem ensaios clínicos prospectivos e randomizados que comprovem a sua eficácia na ACLF. [8] Ainda que não de forma profilática, a antibioticoterapia deve ser instituída precocemente na suspeita de infecção, uma vez que os doentes com ACLF e choque séptico apresentam uma mortalidade que excede os 80%. A SIRS muitas vezes é uma manifestação de sépsis oculta, mesmo sem infecção detectável. [34], [35] De facto, a instalação precoce de SIRS é um importante preditor de desenvolvimento de sépsis, falência orgânica e sobrevida. Segundo um estudo por Choudhury *et al.*, a ausência de SIRS na primeira semana associou-se a uma menor incidência de falência orgânica (20% vs. 39%) e a menor mortalidade aos 28 e 90 dias (18% vs. 36% e 27% vs. 51%, respectivamente). Assim, uma estratégia terapêutica instituída dentro desta janela e antes da instalação de sépsis parece estar associada a um melhor prognóstico na ACLF. [35]

A fluidoterapia e as terapias vasopressoras são essenciais no manejo destes doentes. O choque séptico responde à expansão do plasma em aproximadamente 12% dos casos. Relativamente aos agentes a usar para expansão do plasma, a albumina tem indicações bem definidas na manutenção do volume intravascular e na prevenção de lesão renal aguda, particularmente em doentes com peritonite bacteriana espontânea e após paracenteses de grande volume. [32], [36-38] Contudo, a terapêutica com albumina como expansão de volume no contexto de SIRS/sépsis em doentes com cirrose hepática é ainda controversa. Relativamente à terapêutica vasopressora, esta é eficaz a reverter o choque em 50%. De referir que a terlipressina, em monoterapia ou associada à noradrenalina, favorece a reversão do choque, melhora a microcirculação reduzindo o risco de ruptura de varizes esofágicas e diminui o risco de peritonite bacteriana espontânea. [8]

A lesão renal aguda deve ser abordada o mais precocemente possível com expansão do plasma com albumina e terapêutica com terlipressina e albumina caso se verifique síndrome hepato-renal. [8]

A nutrição é também um ponto importante. Apesar da maioria dos doentes com ACLF apresentar um estado nutricional relativamente preservado, muitas vezes as reservas nutricionais não são suficientes para suportar a falência hepática aguda. Acresce que a desnutrição se associa a um aumento dos níveis de TNF- $\alpha$ , atraso no esvaziamento gástrico, aumento da bilirrubina e da colestase e alteração da composição da bÍlis –

factores que se relacionam com pior prognóstico. [39] Ainda não está bem definido, contudo, qual o melhor suporte nutricional a ser instituído.

A identificação precoce e reversão dos eventos precipitantes são essenciais. Uma vez conseguida a estabilização, o foco deve ser o reconhecimento da condição precipitante, o seu controlo e a prevenção da exposição a factores conhecidos que possam constituir eventuais indutores de falência multi-orgânica.

Apesar de não estar comprovado, a prática que maior impacto parece ter no prognóstico destes doentes é a prevenção ou atraso da progressão da ACLF [13]. Assim, o suporte de órgão enquanto o fígado recupera é fundamental. A estratégia a utilizar é específica e deve ser direccionada para cada disfunção orgânica. [32], [33]

#### **4.2 Sistemas de suporte hepático extracorporal e transplante hepático.**

O transplante hepático é a única opção terapêutica definitiva para os doentes que não recuperam com as terapêuticas de suporte actualmente disponíveis, quando não há uma contra-indicação, nomeadamente uma infecção activa. Contudo, dada a rápida evolução do quadro de ACLF e as longas listas de espera para transplante, os sistemas hepáticos de suporte extracorporal são parte integrante dos algoritmos de abordagem.

O objectivo destes sistemas é, à semelhança do tratamento médico, prevenir as complicações da ACLF, servindo de ponte para o transplante ou permitindo a regeneração hepática espontânea – ponte para a recuperação. [40]

A substituição das funções pulmonar, cardíaca e renal já é uma realidade nos dias de hoje. Contudo, a complexidade das múltiplas funções desempenhadas pelo fígado torna a sua substituição ainda um desafio.

Os sistemas de suporte hepático podem ser agrupados em sistemas artificiais e bioartificiais. O suporte hepático artificial engloba os aparelhos com componente unicamente mecânica, cuja função é a remoção de toxinas por filtração ou adsorção – conhecidos como sistemas acelulares: *molecular adsorbents recirculating system* (MARS) e *Prometheus*. Os sistemas bioartificiais englobam uma componente celular (hepatócitos primários) e teoricamente são capazes de assegurar as funções de síntese hepática além da função destoxicante. [41]

O papel dos sistemas artificiais assenta em três premissas: remoção de toxinas, reposição de proteínas plasmáticas e reversão do processo inflamatório sistémico [41]

Assim, a utilização destes sistemas promove a remoção de toxinas circulantes e moléculas inflamatórias, melhora a função hemodinâmica e previne o agravamento da função hepática estimulando desta forma a recuperação orgânica. [13], [41-43]

A evidência científica do papel dos sistemas de suporte hepático é escassa, já que os estudos são pequenos e incluem populações muito heterogêneas de doentes com cirrose descompensada e diferentes graus de falência orgânica. [44-46] Os dois estudos multicêntricos, randomizados e controlados em doentes com ACLF – o HELIOS (para o *Prometheus*) e o RELIEF (para o MARS) – não demonstraram benefício na sobrevivência dos doentes [47], [48]. Contudo, estes sistemas de suporte hepático tiveram um impacto positivo nos níveis de bilirrubina e creatinina, na encefalopatia hepática, na disfunção circulatória e imunitária e na síndrome hepato-renal. Além disso, numa meta-análise de 2016, Shen *et al.* demonstraram que os sistemas de suporte hepático reduzem o risco mortalidade (a 1 e 3 meses) em doentes com ACLF em cerca de 30%, pelo que parecem ter um impacto positivo na mortalidade a curto prazo, sem aumentar o risco de efeitos adversos importantes. O seu impacto a médio e longo prazo foi inconclusivo [49]. Assim, ainda que a sua utilização seja controversa, podem ser úteis como ponte para o transplante hepático. [1], [44], [46-51]

A janela temporal para avaliar estes doentes e propô-los para transplante hepático é curta. [13] Assim, todos os doentes com ACLF devem ser avaliados precocemente como possíveis candidatos para transplante antes de se desenvolver falência multi-orgânica o que contraindica o transplante. [3]

Hernaez *et al.*, em 2017, propuseram um algoritmo de abordagem aos doentes com ACLF baseado nas taxas de mortalidade a 28, 90 e 180 dias obtidas no CANONIC study. Este algoritmo classifica o grau da ACLF em 1 a 3, nos dias 3 a 7 de internamento (após início de terapêutica médica, incluindo suporte orgânico). Independentemente da classificação da ACLF todos os doentes devem ser avaliados para transplante hepático, uma vez que a taxa de mortalidade a 90 dias é superior a 20%. Para a ACLF grau 2 ou 3 o transplante hepático deve ser realizado o quanto antes dada a considerável taxa de mortalidade a 28 dias de 80% (reduzindo para 20% nos transplantados). Em caso de contra-indicação ou inacessibilidade ao transplante, a presença de falência de mais de 3 órgãos determina a futilidade terapêutica com uma mortalidade de 100%. [3], [7]

A abordagem dos doentes com ACLF é difícil uma vez que, não existem preditores fidedignos da sua reversibilidade, não é possível identificar o evento precipitante em 2/5 dos doentes, além de que nem a mortalidade nem a gravidade da ACLF parecem estar relacionadas necessariamente com a identificação de um evento precipitante. [7], [52], [53] Assim, há uma necessidade clara de encontrar marcadores clínicos e bioquímicos capazes de determinar que doentes irão progredir para falência orgânica por forma a priorizar os doentes para transplante hepático. No *CANONIC study*, os factores que se associaram a deterioração mais rápida e pior prognóstico foram a leucocitose, a ascite e a ausência de descompensação prévia. Outros factores que devem levar à referência precoce para transplante são: score MELD > 30, reactivação de hepatite B, bilirrubina > 10 mg/dL, plaquetas < 1 x 10<sup>5</sup>/L e EH. [54-56]

Relativamente aos factores de exclusão para o TH, os principais incluem: alcoolismo activo, a idade e co-morbilidades associadas e a sépsis. [53]

O prognóstico após o transplante hepático é bom, com taxas de sobrevida a 5 anos entre os 70 e os 90%. [52], [53], [55], [56] O transplante hepático de dador vivo aparece também como uma alternativa viável com taxas de sobrevida a longo prazo comparáveis ao transplante convencional. [13], [57] São necessárias diretrizes relativamente ao *timing* ideal para a transplantação e critérios de selecção mais apropriados e priorização.

### **4.3 Terapêuticas experimentais**

Atendendo às limitações ao acesso ao transplante hepático, estão correntemente em investigação alternativas terapêuticas, essencialmente focadas na imunomodulação e na promoção da regeneração hepática, que incluem a terapia com G-CSF (*Granulocyte colony stimulating factor*) e a transplantação de células estaminais.

O processo de regeneração hepática é um processo complexo que depende da extensão e do tipo de lesão no parênquima hepático. Na ACLF, este processo ocorre essencialmente pela proliferação e diferenciação das células progenitoras hepáticas em hepatócitos.

A terapia com G-CSF, uma glicoproteína imunomoduladora produzida por macrófagos, fibroblastos e células endoteliais parece modificar o curso natural da ACLF. A G-CSF actua primariamente nos neutrófilos e precursores medulares promovendo o crescimento, diferenciação e função celulares. Em modelos animais, a administração de G-CSF em ratos com lesão hepática promoveu a recuperação tecidular tanto por promover a

migração de células precursoras medulares como actuando localmente facilitando e acelerando a regeneração hepática. [58], [59]

Estudos em humanos também demonstram benefícios na recuperação hepática, com mobilização das células precursoras CD34+, aumento do factor de crescimento hepático, proliferação das células progenitoras hepáticas e mobilização de células estaminais a partir da medula óssea. [60], [61]

Há dois ensaios clínicos com a utilização da G-CSF na ACLF. Garg *et al.*, reportaram aumento na sobrevida a 60 dias de 26% para 66% relativamente ao grupo de controlo, com melhoria nos scores CPT e SOFA, bem como diminuição da incidência de complicações. [62] Duan *et al.*, reportaram resultados semelhantes na melhoria da sobrevida e do score MELD. [63] Numa meta-análise de Chavez-Tapia *et al.*, o tratamento com G-CSF reduziu em 44% a mortalidade a curto prazo (60-90 dias), além de melhorar a função hepática e reduzir a incidência de complicações, como síndrome hepato-renal, sépsis e falência orgânica. Desta forma, a terapia com G-CSF parece representar uma alternativa terapêutica viável, com resultados promissores quando o transplante se encontra contra-indicado ou inacessível. [64]

O transplante de células estaminais é outra alternativa de terapêutica regenerativa. As células estaminais mesenquimatosas (MSC's) são células pluripotentes, com potencial de auto-renovação e diferenciação em diversos tipos celulares, incluindo hepatócitos. Têm também a capacidade de interagir com células imunitárias tendo um papel imunomodulador. No único ensaio clínico existente em humanos, Shi *et al.*, apuraram que a infusão de MSC's se associou a aumento de sobrevida a 90 dias de 52% para 79% (relativamente ao grupo de controlo), e a uma redução do score MELD. [65]

Apesar de promissores, os resultados de ambas as terapias são ainda muito preliminares, não sendo possível enquadrá-las nos algoritmos terapêuticos actuais.

## **V. CONCLUSÕES FINAIS**

A abordagem terapêutica dos doentes com ACLF continua a ser um desafio para os clínicos. Uma melhor compreensão da fisiopatologia da ACLF e uma melhor identificação dos factores preditores do desenvolvimento ACLF após a existência de um evento precipitante é talvez o desafio que maior impacto parece ter no prognóstico destes doentes e do curso natural da doença. A ACLF é o evento mais temível em doentes com

doença hepática crónica, já que ainda não há um tratamento eficaz e o transplante hepático tem acesso limitado e contraindicações frequentes nestes doentes. Assim, mais investigação nesta área é essencial para que se consigam melhores resultados terapêuticos nestes doentes.

## Referências Bibliográficas

- [1] S. K. Sarin *et al.*, “Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014,” *Hepatol. Int.*, vol. 8, no. 4, pp. 453–471, 2014.
- [2] R. Malik, R. P. Mookerjee, and R. Jalan, “Infection and inflammation in liver failure: Two sides of the same coin,” *J. Hepatol.*, vol. 51, no. 3, pp. 426–429, 2009.
- [3] R. Hernaez, E. Solà, R. Moreau, and P. Ginès, “Acute-on-chronic liver failure: an update,” *Gut*, vol. 66, no. 3, pp. 541–553, 2017.
- [4] I. W. Graziadei, “The clinical challenges of acute on chronic liver failure,” *Liver Int.*, vol. 31, no. SUPPL. 3, pp. 24–26, 2011.
- [5] R. Moreau and V. Arroyo, “Acute-on-Chronic Liver Failure: A New Clinical Entity,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 13, no. 5, pp. 836–841, 2015.
- [6] J. S. Bajaj *et al.*, “Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures,” *Hepatology*, vol. 60, no. 1, pp. 250–256, 2014.
- [7] R. Moreau *et al.*, “Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis,” *Gastroenterology*, vol. 144, no. 7, pp. 1426–1437, 2013.
- [8] S. K. Sarin and A. Choudhury, “Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 13, no. 3, pp. 131–149, 2016.
- [9] K. Sargenti, H. Prytz, E. Nilsson, and E. Kalaitzakis, “Predictors of mortality among patients with compensated and decompensated liver cirrhosis: the role of bacterial infections and infection-related acute-on-chronic liver failure,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 50, no. 7, pp. 875–883, 2015.
- [10] K. A. Wlodzimirow, S. Eslami, A. Abu-Hanna, M. Nieuwoudt, and R. A. F. M. Chamuleau, “A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality,” *Liver Int.*, vol. 33, no. 1, pp. 40–52, 2013.
- [11] R. Jalan, V. Stadlbauer, S. Sen, L. Cheshire, Y.-M. Chang, and R. P. Mookerjee, “Role of predisposition, injury, response and organ failure in the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure: a prospective cohort study,” *Crit. Care*, vol. 16, no. 6, p. R227, 2012.
- [12] S. K. Sarin *et al.*, “Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL),” *Hepatol. Int.*, vol. 3, no. 1, pp. 269–282, 2009.
- [13] S. Blasco-Algora, J. Masegosa-Ataz, M. L. Gutiérrez-García, S. Alonso-López, and C. M. Fernández-Rodríguez, “Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 21, no. 42, pp. 12125–12140, 2015.
- [14] J. Van Pelt, D. Cassiman, A. Wilmer, and C. Verslype, “Acute-on-chronic liver



- failure : current concepts on definition , pathogenesis , clinical manifestations and potential therapeutic interventions,” *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*, pp. 523–537, 2011.
- [15] M. M. Levy *et al.*, “2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference,” *Crit Care Med*, vol. 31, no. 4, 2003.
  - [16] Y. Chen and C. Li, “Risk stratification and prognostic performance of the predisposition , infection , response , and organ dysfunction ( PIRO ) scoring system in septic patients in the emergency department : a cohort study,” *Crit. Care*, pp. 1–8, 2014.
  - [17] D. C. Angus and T. Van Der Poll, “Severe Sepsis and Septic Shock,” *N Engl J Med*, 2013.
  - [18] M. Bilzer, F. Roggel, and G. Al, “Role of Kupffer cells in host defense and liver disease,” *Liver Int.*, no. 15, pp. 1175–1186, 2006.
  - [19] A. Albillos, M. Lario, M. Álvarez-mon, U. De Alcalá, I. De Salud, and C. Iii, “Review Cirrhosis-associated immune dysfunction : Distinctive features and clinical relevance,” *J. Hepatol.*, vol. xxx, 2014.
  - [20] H. E. Wasmuth *et al.*, “Patients with acute on chronic liver failure display ‘ sepsis-like ’ immune paralysis,” *J. Hepatol.*, vol. 42, no. November 2004, pp. 195–201, 2005.
  - [21] D. Ernest, R. Jalan, S. Masumori, P. Clive, N. Antony, and D. John, “Peripheral vascular tone in patients with cirrhosis : role of the renin – angiotensin and sympathetic nervous systems,” *Cardiovasc. Res.*, pp. 221–228, 1998.
  - [22] A. L. L. G. Erbes, F. R. J. D. Udley, and P. A. G. Entilini, “Special Article Definition and Diagnostic Criteria of Refractory Ascites and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis,” *Hepatology*, pp. 164–176.
  - [23] D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, L. Jameson, and J. Loscalzo, *Harrison’s Manual of Medicine*, 19th ed. 2016.
  - [24] R. Jalan *et al.*, “Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure,” *J. Hepatol.*, vol. 61, no. 5, pp. 1038–1047, 2014.
  - [25] Q. Zhang *et al.*, “Prognostic performance of clinical indices and model scorings for acute-on-chronic liver failure: A study of 164 patients,” *Exp. Ther. Med.*, vol. 11, no. 4, pp. 1348–1354, 2016.
  - [26] J. Dou, W. Xu, B. Ye, Y. Zhang, and W. Mao, “Serum vitamin B12 levels as indicators of disease severity and mortality of patients with acute-on-chronic liver failure,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 413, no. 23, pp. 1809–1812, 2012.
  - [27] J. Wu, L. Chen, Y. Chen, J. Yang, and D. Wu, “Serum Ferritin Concentration Predicts Mortality in Patients with Hepatitis B Virus-related Acute on Chronic Liver Failure,” *Arch. Med. Res.*, vol. 45, no. 3, pp. 251–256, 2014.
  - [28] A. Cárdenas *et al.*, “Hyponatremia influences the outcome of patients with acute-on-chronic liver failure: an analysis of the CANONIC study,” *Crit. Care*, vol. 18, no. 6, p. 700, 2014.

- [29] Y. Liu, T. Han, Z. yan Zhu, and Y. Li, "Thymosin $\alpha$ 1: A novel assessed biomarker of the prognosis of acute-on-chronic liver failure patient?," *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, vol. 38, no. 3, pp. 310–317, 2014.
- [30] Y. Wu *et al.*, "Usefulness of serum thyroid-stimulation hormone (TSH) as a prognostic indicator for acute-on-Chronic liver failure," *Ann. Hepatol.*, vol. 14, no. 2, pp. 218–224, 2015.
- [31] T. Alempijevic *et al.*, "Erythropoietin in Predicting Prognosis in Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure.," *J. Gastrointestin. Liver Dis.*, vol. 25, no. 4, pp. 473–479, 2016.
- [32] M. K. Nadim *et al.*, "Seminar Management of the critically ill patient with cirrhosis : A multidisciplinary perspective," *J. Hepatol.*, vol. 64, no. 3, pp. 717–735, 2016.
- [33] J. Fern, F. Saliba, and R. Sof, "Management of critically-ill cirrhotic patients Management of Liver Diseases 2012," *J. Hepatol.*, 2012.
- [34] R. P. Mookerjee *et al.*, "The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis," *J. Hepatol.*, vol. 55, no. 5, pp. 1103–1111, 2011.
- [35] A. Choudhury *et al.*, "Systemic Inflammatory Response Syndrome in Acute on Chronic Liver Failure- Relevance of 'Golden Window'- a Prospective Study," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017.
- [36] V. Arroyo, R. García-martinez, and X. Salvatella, "Human Serum Albumin, Systemic Inflammation And Cirrhosis," *J. Hepatol.*, no. April, 2014.
- [37] M. Guevara *et al.*, "Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis . A randomized , controlled study q," *J. Hepatol.*, vol. 57, no. 1, pp. 759–765, 2012.
- [38] M. Bernardi, C. S. Ricci, and G. Zaccherini, "Role of Human Albumin in the Management of Complications of Liver Cirrhosis," *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2014.
- [39] J. Krenitsky, "Nutrition for Patients with Hepatic Failure," *Pract. Gastroenterol.*, vol. 6, no. JUNE, pp. 23–42, 2003.
- [40] J. Aron, B. Agarwal, and A. Davenport, "Extracorporeal support for patients with acute and acute on chronic liver failure," *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 13, no. 4, pp. 367–380, 2016.
- [41] C. J. Karvellas and R. M. Subramanian, "Current Evidence for Extracorporeal Liver Support Systems in Acute Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure," *Crit. Care Clin.*, vol. 32, no. 3, pp. 439–451, 2016.
- [42] S. L. Nyberg, "Bridging the Gap : Advances in Artificial Liver Support," *LIVER Transplant.*, vol. 18, no. 11, pp. 14–18, 2012.
- [43] H. Li, H. S.-H. Chen, and S. L. Nyberg, "Extracorporeal Liver Support and Liver Transplant for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure.," *Semin. Liver Dis.*, vol. 36, no. 2, pp. 153–60, 2016.
- [44] C. C. Trial *et al.*, "Improvement of Hepatorenal Syndrome With Extracorporeal Albumin Dialysis MARS : Results of a Prospective, Randomized, Controlled

- Clinical Trial,” *LiverTransplantation*, vol. 6, no. 3, pp. 277–286, 2000.
- [45] U. Heemann *et al.*, “Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: A prospective, controlled study,” *Hepatology*, vol. 36, no. 4I, pp. 949–958, 2002.
  - [46] W. Laleman *et al.*, “Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure,” *Crit. Care*, vol. 10, no. 4, pp. 1–13, 2006.
  - [47] A. Kribben *et al.*, “Effects of Fractionated Plasma Separation and Adsorption on Survival in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure,” *Gastroenterology*, vol. 142, no. 4, p. 782–789.e3, 2012.
  - [48] M. Dollinger *et al.*, “Extracorporeal Albumin Dialysis With the Molecular Adsorbent Recirculating System in Acute-on-Chronic Liver Failure: The RELIEF Trial,” *Hepatology*, pp. 1153–1162, 2013.
  - [49] Y. Shen *et al.*, “Survival Benefits With Artificial Liver Support System for Acute-on-Chronic Liver Failure,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, no. 3, p. e2506, 2016.
  - [50] T. I. Hassanein *et al.*, “Randomized Controlled Study of Extracorporeal Albumin Dialysis for Hepatic Encephalopathy in Advanced Cirrhosis,” *Hepatology*, 2007.
  - [51] G. Clemente, F. Anaya, and D. Rinco, “Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure,” *Liver Int.*, vol. 23, no. 2, pp. 39–43, 2003.
  - [52] V. Pamecha, S. Kumar, and K. G. S. Bharathy, “Liver transplantation in acute on chronic liver failure: challenges and an algorithm for patient selection and management,” *Hepatol. Int.*, vol. 9, no. 4, pp. 534–542, 2015.
  - [53] A. Finkenstedt *et al.*, “Acute-on-Chronic Liver Failure : Excellent Outcomes After Liver Transplantation but High Mortality on the Wait List,” *LIVER Transplant.*, pp. 879–886, 2013.
  - [54] R. Kumar, T. L. Krishnamoorthy, and H. K. Tan, “Change in model for end-stage liver disease score at two weeks , as an indicator of mortality or liver transplantation at 60 days in acute-on-chronic liver failure,” *Gastroenterol. Rep.*, pp. 1–6, 2014.
  - [55] B. Duan *et al.*, “Liver transplantation in acute-on-chronic liver failure patients with high model for end-stage liver disease ( MELD ) scores : a single center experience of 100 consecutive cases,” *J. Surg. Res.*, no. 8, pp. 1–8, 2013.
  - [56] A. C. Chan *et al.*, “Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure,” *Hepatol Int*, no. December 2007, pp. 571–581, 2009.
  - [57] D.-B. Moon *et al.*, “Adult Living Donor Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure in High-Model for End-Stage Liver Disease Score Patients,” *Am. J. Transplant.*, vol. 17, no. 7, pp. 1833–1842, 2017.
  - [58] A. C. Piscaglia, T. D. Shupe, S. E. H. H. Oh, A. Gasbarrini, and B. E. Petersen, “Granulocyte – Colony Stimulating Factor Promotes Liver Repair and Induces Oval Cell Migration and Proliferation in Rats,” *Gastroenterology*, vol. 133, pp.

619–631, 2007.

- [59] E. Yannaki *et al.*, “G-CSF – primed hematopoietic stem cells or G-CSF per se accelerate recovery and improve survival after liver injury , predominantly by promoting endogenous repair programs,” *Exp. Hematol.*, vol. 33, pp. 108–119, 2005.
- [60] L. Spahr, L. Rubbia-brandt, Y. Chalandon, J. Frossard, E. Giostra, and A. Hadengue, “Granulocyte-Colony Stimulating Factor Induces Proliferation of Hepatic Progenitors in Alcoholic Steatohepatitis: A Randomized Trial,” *Hepatology*, vol. 48, pp. 221–229, 2008.
- [61] A. Olivero *et al.*, “Feasibility and safety of G-CSF administration to induce bone marrow-derived cells mobilization in patients with end stage liver disease,” *J. Hepatol.*, vol. 45, pp. 13–19, 2006.
- [62] V. Garg *et al.*, “Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34 + cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure,” *Gastroenterology*, vol. 142, no. 3, pp. 505–512, 2012.
- [63] X. Duan *et al.*, “Granulocyte-colony stimulating factor therapy improves survival in patients with hepatitis B virus-associated acute- on-chronic liver failure,” *World J Gastroenterol*, vol. 19, no. 7, pp. 1104–1110, 2013.
- [64] N. C. Chavez-tapia *et al.*, “Granulocyte-colony stimulating factor for acute-on-chronic liver failure : systematic review and meta-analysis,” *Ann. Hepatol.*, vol. 14, no. 5, pp. 631–641, 2015.
- [65] M. Shi *et al.*, “Human Mesenchymal Stem Cell Transfusion Is Safe and Improves Liver Function in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients,” *Stem Cells*, vol. 1, pp. 1–7, 2012.